



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Skillnader i patogenesen för intervertebral diskdegeneration mellan kondrodystrofa och icke kondrodystrofa raser

Jonathan Sverud

Uppsala

2017

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:74

Skillnader i patogenesen för intervertebral diskdegeneration mellan kondrodystrofa och icke kondrodystrofa raser

Review of the differences in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration in chondrodystrophic and non-chondrodystrophic breeds

Jonathan Sverud

Handledare: Stina Ekman, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Biträdande handledare: Elina Andersson, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:74

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: intervertebral diskdegeneration, diskbräck, kondrodystrofa raser, icke kondrodystrofa raser, patogenes, hund

Keywords: intervertebral disc degeneration, disc herniation, chondrodystrophic breeds, non-chondrodystrophic breeds, pathogenesis, dog, canine

Sveriges lantbruksuniversitet

Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Innehållsförteckning

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	4
Material och metod.....	4
Litteraturoversikt.....	5
Anatomi och fysiologi av IVD	5
Patogenesen för degeneration av IVD hos kondrodystrofa raser	7
Förkalkning av IVD – en del av diskdegeneration och en bidragande orsak till diskbråck?	10
Kroppsproportion – en betydande faktor till degeneration av IVD?	11
Patogenesen för degeneration av IVD hos icke kondrodystrofa raser.....	11
Degeneration av IVD hos tysk schäferhund.....	12
Patogenesen för diskbråck.....	13
Kondrodystrofa raser	13
Icke kondrodystrofa raser	13
Komplikationer till diskbråck.....	14
Diskussion	14
Litteraturförteckning	18
Figurförteckning.....	20

SAMMANFATTNING

Diskbråck är en vanlig åkomma hos hundar som kan ge allt ifrån ryggsmärta till förlamning. En intervertebral disk (IVD) är placerad mellan kotkropparna och består av *nucleus pulposus* (NP) i mitten, omsluten av *annulus fibrosus* (AF). NP består av proteoglykaner, hyaluronsyra, kollagen II, notochordala celler i grupper och 80% vatten. Uppgiften för NP är att bidra med stötdämpning. AF består en av blandning av fibrocyter och kondrocyter med ett extracellulärt matrix (ECM) av kollagena fibrer, ordnade i ringformade lameller. Dess uppgift är att hålla NP på plats. Broskändplattor är belägna kranialt och kaudalt om IVD och reglerar intaget av näringsämnen in till IVD. Syftet med denna litteraturstudie var att utreda patogenesen för degeneration av IVD och diskbråck hos kondrodystrofa och icke kondrodystrofa raser.

Studier visade att broskmetaplasi var vanligt hos kondrodystrofa raser, där notochordala celler i NP ersattes med kondrocyter och deras ECM. Den här omvandlingen av IVD sågs uppstå i ung ålder hos kondrodystrofa raser och uppstod främst thorakolumbalt. Förkalkning av IVD observerades frekvent hos taxar, och visades även vara ärftligt, med kromosom 12 som en viktig komponent. Om förkalkning av IVD är kopplat till att diskbråck uppstår är inte klarlagt. En del studier har sett att korta ben och kort ryggrad kan medföra ökad risk för degeneration av IVD. Hos icke kondrodystrofa raser har degeneration av IVD beskrivits som en långsam progredierande åldersförändring, snarare än en patologisk degeneration, som främst har uppstått lumbosakralt. Den histologiska bilden av diskdegenerationen klassificeras som fibrös metaplasi, då fibrocyter och dess ECM ersätter notochordala celler i NP. Däremot har en del studier på senare tid inte funnit fibrocyter i NP hos icke kondrodystrofa raser, utan istället kondrocyter som hos kondrodystrofa raser. Schäfer har observerats utveckla degeneration av IVD och diskbråck kring L7-S1 p.g.a. dess annorlunda anatomiska orientering av facettederna. Prevalensen för sakral osteokondros och lumbosacral transitional vertebra (LTV) har också visats vara hög hos schäfer, vilket ytterligare kan bidra till lumbosakral diskdegeneration.

Hansen typ I är en variant av diskbråck som har beskrivits hos kondrodystrofa raser. I den här typen observerades en total snabb prolaps av NP. Det har förklarats med att NP, hos kondrodystrofa raser, var dorsalt förskjutet och upptog en mindre proportionell yta av IVD i jämförelse med hos icke kondrodystrofa raser. Hos kondrodystrofa raser var AF ventralt bredare och dorsalt tunnare, där avståndet mellan de kollagena fibrerna var mindre. Diskbråck av Hansen typ II har setts frekvent hos icke kondrodystrofa raser, där en partiell prolaps av NP har observerats. I en del studier hos icke kondrodystrofa raser har dock diskbråck av Hansen typ I observerats oftare än Hansen typ II.

Avslutningsvis har en accepterad skillnad länge varit etablerad avseende patogenesen för diskdegeneration hos kondrodystrofa och hos icke kondrodystrofa raser. Med nya studier har den histologiska indelningen dock blivit allt mer diffus. Hos icke kondrodystrofa raser har kondrocyter setts ersätta notochordala celler och diskbråck av Hansen typ I har uppstått i högre prevalens än Hansen typ II. Mer forskning behövs för att utreda de exakta mekanismerna bakom diskdegeneration och diskbråck hos hundar och om förkalkning av IVD ger en ökad risk för utvecklingen av diskbråck.

SUMMARY

Intervertebral disc (IVD) herniation is a common cause of back pain and neurological dysfunction in dogs. The IVD is located between two vertebrae and consists of *nucleus pulposus* (NP) in the center, surrounded by *annulus fibrosus* (AF). NP consists of proteoglycans, hyaluronic acid, collagen type II, notochordal cells formed in clusters and 80% water. The function of NP is to absorb the mechanical load that the vertebrae column is exposed to. AF consists of fibrocytes, chondrocytes and their extracellular matrix (ECM) of collagen fibers, arranged in annular lamellae. AF functions as a wall that holds NP in place. Cartilaginous endplates are situated cranially and caudally to the IVD and regulate the intake of nutrients. The aim of this literature study was to investigate if differences in pathogenesis of IVD degeneration and IVD herniation in chondrodystrophic and non-chondrodystrophic dog breeds exist.

Many studies have found cartilaginous metaplasia to be common in chondrodystrophic breeds, where the notochordal cells in NP were replaced by chondrocytes and their ECM. This chondroid metaplasia developed early in life and more frequently in the thoracolumbar vertebrae. Calcification of the IVD has frequently been observed in dachshund breeds, with a heritability background, where chromosome 12 has been suggested to play an important role. If the calcification of the IVD is associated with herniation is unclear. A few studies have shown that a short spine and short extremities predispose to IVD degeneration. In non-chondrodystrophic breeds IVD degeneration has been characterized by a fibrous metaplasia, most commonly presented in the lumbosacral vertebrae. The metaplasia was defined as fibrocytes with their ECM replacing the notochordal cells in NP. This type of metaplasia has been suggested to be a slowly progressive age change, rather than a pathological degeneration. However, recent studies have found chondrocytes instead of fibrocytes in the NP of non-chondrodystrophic breeds. Studies of IVD degeneration in German Shepherd dogs (GSD), have indicated that these dogs are predisposed to degeneration and herniation of the IVD at L7-S1, where the orientation of facet joints differ. GSD have been found to have a high prevalence of sacral osteochondrosis and lumbosacral transitional vertebra (LTV), which are thought to contribute to a high risk of degeneration in the lumbosacral IVDs.

Herniation of Hansen type I has frequently been described in chondrodystrophic breeds, and has been characterized by a total prolapse of the NP. The explanation of this has been suggested to be that the NP of chondrodystrophic breeds occupies a smaller proportion of the IVD and is dorsally displaced. Furthermore, AF in chondrodystrophic breeds proved to be ventrally wider and dorsally thinner, with a smaller distance between the collagen fibers. On the other hand, herniation of Hansen type II was characterized by a partial prolapse of the NP and has been described more commonly in non-chondrodystrophic breeds. However, recently, a few studies of herniation in non-chondrodystrophic breeds have shown that Hansen type I was more common than Hansen type II.

In summary, a distinct difference in the pathogenesis of IVD degeneration in chondrodystrophic and non-chondrodystrophic breeds has been accepted for many years. However, recent

histological studies of the IVD in non-chondrodystrophic breeds have questioned this. Today, a few studies indicate that cartilaginous metaplasia also is present in non-chondrodystrophic breeds. It was also reported that Hansen type I herniation was more common than Hansen type II in non-chondrodystrophic breeds. More research is needed to clarify the specific mechanisms behind degeneration and herniation of the IVD in different breeds, and if calcification of the IVD causes a higher risk for herniation.

INLEDNING

En intervertebral disk (IVD) är placerad mellan kotkropparna i ryggraden. Dess funktion är central för stabilisering, rörlighet och stötdämpning för ryggkotpelaren. IVD är uppbyggd av *nucleus pulposus* (NP) centralt, *annulus fibrosus* (AF) som omger NP och broskändplattor i kotkropparna på var sin sida om IVD. I övergången till AF finns en övergångszon/transition zone (TZ) (Bergknut *et al.*, 2013b). Diskbråck kan leda till smärta och neurologisk funktionsnedsättning, och är ett stort välfärdsproblem hos både kondrodystrofa och icke kondrodystrofa raser. Kondrodystrofa raser såsom taxar drabbas i tidig ålder och är särskilt utsatta för degeneration av IVD och diskbråck (Hansen, 1952). Det talas mycket om att anledningen till den höga risken för diskbråck beror på kroppsproportion och dvärgväxt. Patogenesen har observerats skilja sig hos de icke kondrodystrofa raserna, där diskdegenerationen har ett mer långdraget förlopp och diskbråck ses sent i hundens liv (Hansen, 1952). Den tyska schäferhunden rapporteras också ha ryggproblem där diskdegeneration mellan L7-S1 är vanligt (Seiler *et al.*, 2002), och har observerats leda till degenerativ lumbosakral stenosis (DLSS) och diskbråck. DLSS har även gått under namnet *cauda equina*-syndrom/kompression, vilket innefattar stenosis av *cauda equina* (Meij & Bergknut, 2010).

Syftet med det här arbetet var att beskriva vad som är känt vad gäller skillnader i patogenesen för degeneration av IVD mellan kondrodystrofa och icke kondrodystrofa raser. Särskilt fokus har lagts på tax som modell för de kondrodystrofa raserna samt schäfer som modell för de icke kondrodystrofa raserna. Patogenesen för diskbråck, en vanlig komplikation till diskdegeneration, var också inkluderad i litteraturstudien.

MATERIAL OCH METOD

Litteratur till arbetet hämtades från databaserna: "Web of Science", "Scopus", "ProQuest", "PubMed", "Google Scholar". Sökord som har använts i respektive databas är följande: (Pathogenesis OR "Pathological process") AND ("Intervertebral disc herniation" OR "Spinal disc herniation" OR "intervertebral disc displacement" OR "disc degeneration" OR "intervertebral disc degeneration" OR "Intervertebral disk herniation" OR "Spinal disk herniation" OR "intervertebral disk displacement" OR "disk degeneration" OR "intervertebral disk degeneration") AND ("chondrodystrophic dog breed*" OR "chondrodystrophoid dog breed*" OR dachshund* OR dachshound* OR "non-chondrodystrophic dog*" OR "non-chondrodystrophoid dog breed*").

Förutom sökord har även referenslistor från olika artiklar använts för att hitta flera referenser. Review-artiklar användes inledningsvis för att ge en uppfattning om ämnet, uppbyggnad och funktion av IVD.

För att begränsa arbetet utgick jag från tax som representant för kondrodystrofa raser och schäfer som representant för icke kondrodystrofa raser. Ytterligare begränsningar som inte inkluderats i litteraturstudien var följande: könsfördelning/predisposition, fysisk aktivitet, förloppet i broskändplattorna vid degeneration, följsjukdomar till diskdegeneration och förändringar runt om IVD på kotkropparna. Undantag till begränsningarna var att diskbråck

utreddes i detalj; fibrocartilagenous embolism och generella symtom nämndes översiktligt.

LITTERATURÖVERSIKT

Anatomi och fysiologi av IVD

En IVD (*discus intervertebralis*) är belägen mellan varje kotkropp, förutom mellan första (*atlas*) och andra halskotkroppen (*axis*), eller mellan de sammanväxta sakrala kotkropparna. IVD är sammansatt av 4 komponenter: NP, AF, TZ och broskändplattor (se *Figur 1.*). Dorsalt och ventralt om IVD är de dorsala och ventrala longitudinella ligamenten belägna (*ligamentum longitudinale dorsale* respektive *lig. longitudinale ventrale*), vilka stabiliserar ledytorna mellan kotkropparna. *Lig. longitudinale dorsale* sträcker sig ventralt i kotkanalen, från *axis* till *sacrum* och är rikligt innerverad. *Lig. longitudinale ventrale* löper ventralt om kotkropparna, från bröstkorgens mitt till *sacrum*. *Lig. intercapitale* binder samman revbenshuvudena på respektive sida (T2-T10) och sträcker sig mellan AF och *lig. longitudinale dorsale*. *Lig. intercapitale* skyddar på så sätt ryggmärgen från kompression vid diskbråck.

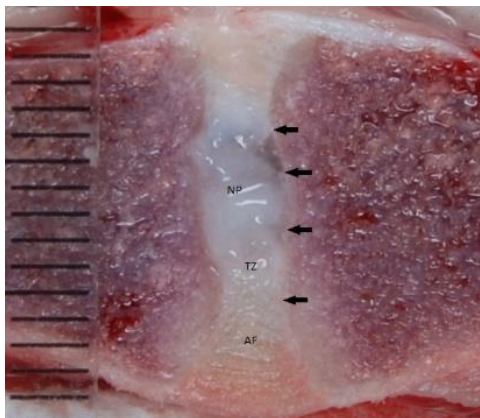
Alla 4 delar av IVD verkar som en funktionell enhet för att bidra med rörlighet, förmedla kompressionskrafter mellan kotkropparna, stabilisera kotpelaren och fungera stötdämpande. NP är belägen centralt i IVD omsluten av AF dorsalt, ventralt och lateralt (se *Figur 1.* och *Figur 2A.*). NP består av notochordala celler som härstammar från notochorden och har ett transparent och gelatinöst utseende (se *Figur 2A.*). De notochordala cellerna är placerade i grupper och producerar främst kollagen II och proteoglykaner. Proteoglykanerna är bundna till hyaluronsyra, med flera negativt laddade sulfatjoner vilka därmed attraherar vattenmolekyler via osmos. NP är uppbyggd av 80 % vatten, vilket bidrar till att NP absorberar tryckkraften som uppstår vid kompression av IVD.

TZ utgör gränsen mellan NP och AF (se *Figur 1.*). Den inre delen av TZ är tillsammans med NP till stor del involverad i att fördela kompressionskrafter mellan kotkropparna. TZ består av kondrocytlika celler inbäddade i främst kollagen II.

AF är uppbyggd av ringformade kollagenlameller som sträcker sig runt NP (se *Figur 1.*, *Figur 2A.* och *Figur 3a.*) och inom lamellerna sträcker sig kollagenfibrer i horisontell riktning längs med kotpelaren. De inre lagren av AF består av fibrocyter och kondrocyter, med en hög andel kollagen II i extracellulärt matrix (ECM). Det yttre lagret består till stor del av fibrocyter och fibroblaster (se *Figur 3a.*), med ECM som utgörs av kollagen I. Vattenhalten i AF är 60 % och den ventrala delen är 2-3 gånger bredare än den dorsala delen. Uppgiften för AF är att hålla NP på plats vid kompression av ryggkotpelaren, samt bevara omkretsen av IVD trots att dess tjocklek vid kompression minskar.

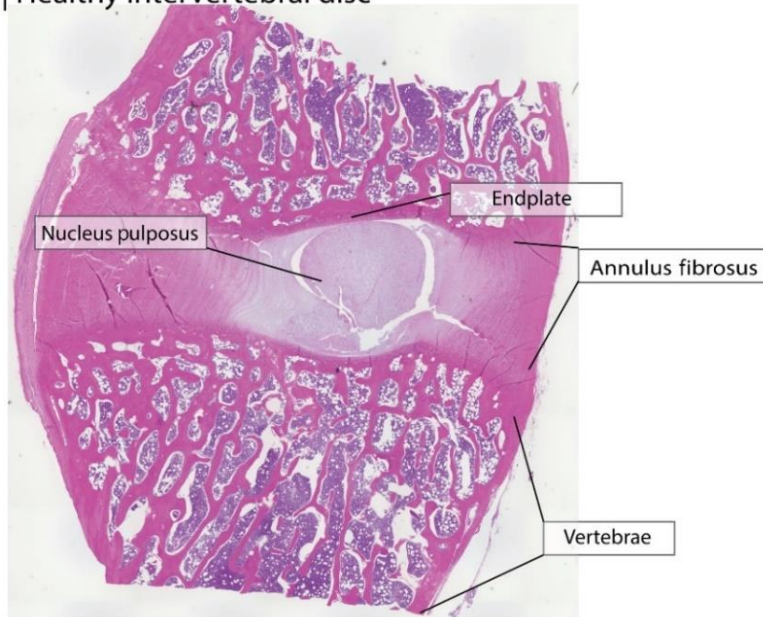
Broskändplattorna är belägna kranialt och kaudalt om IVD (se *Figur 1.* och *Figur 2A.*) och uppbyggnaden påminner om ledbrosk, där ECM består av proteoglykaner, hyaluronsyra, kollagen (främst typ II) och 50-80 % vatten. Broskändplattorna är centrala för funktionen av IVD eftersom proteoglykanerna reglerar intaget av näringsämnen in till IVD, då vatten via osmos för med sig näringsämnen till och från delarna av IVD.

Nedbrytning och remodellering av IVD sköts av flera enzymer såsom matrix metalloproteinaser (MMPs) och "a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs" (ADAMTS). Den yttre delen av AF har en begränsad blodförsörjning, medan den inre delen av AF, TZ och NP saknar blodförsörjning. NP, TZ och inre AF saknar även nervförsörjning, men en viss innervering ses i den yttre delen av AF (Bergknut *et al.*, 2013b; Brisson, 2010).

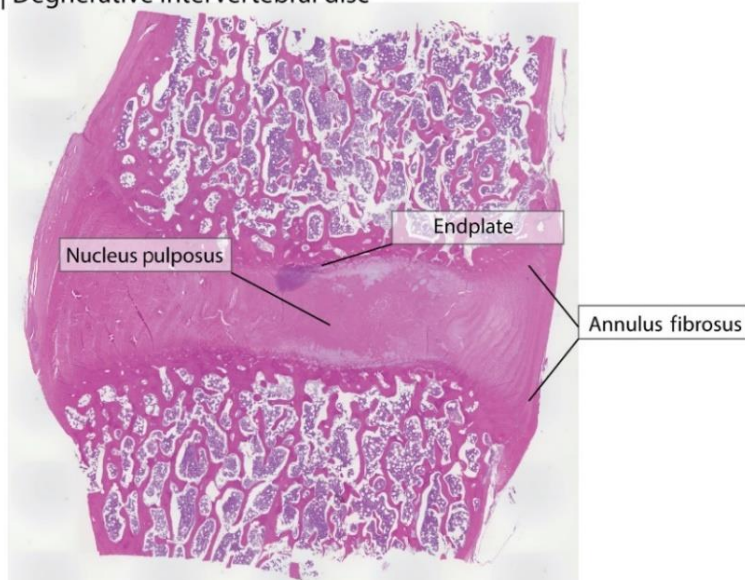


Figur 1. Sagittalt snitt av en intervertebral disk (T11-T12) från en icke kondrodystrof ras. Nucleus pulposus (NP), transition zone (TZ), annulus fibrosus (AF), och broskändplattor (pilar). Foto: Niklas Bergknut.

A | Healthy intervertebral disc



B | Degenerative intervertebral disc



Figur 2. (A) Visar ett sagittalt snitt (H&E) av en frisk intervertebral disk från en hund. Nucleus pulposus (NP) med gelatinös struktur. Annulus fibrosus (AF) med kollagenlameller, fibrocyter och kondrocyter. Broskändplattor (Endplate) kranialt och kaudalt om disken. (B) Sagittalt histologiskt snitt (H&E) av en degenererad intervertebral disk från en hund. Nucleus pulposus (NP) har förlorat sin gelatinösa struktur och övergått till fibrös metaplas. Figure 1. av (Sakai & Schol, 2017) (CC BY-NC-ND 4.0)

Patogenesen för degeneration av IVD hos kondrodystrofa raser

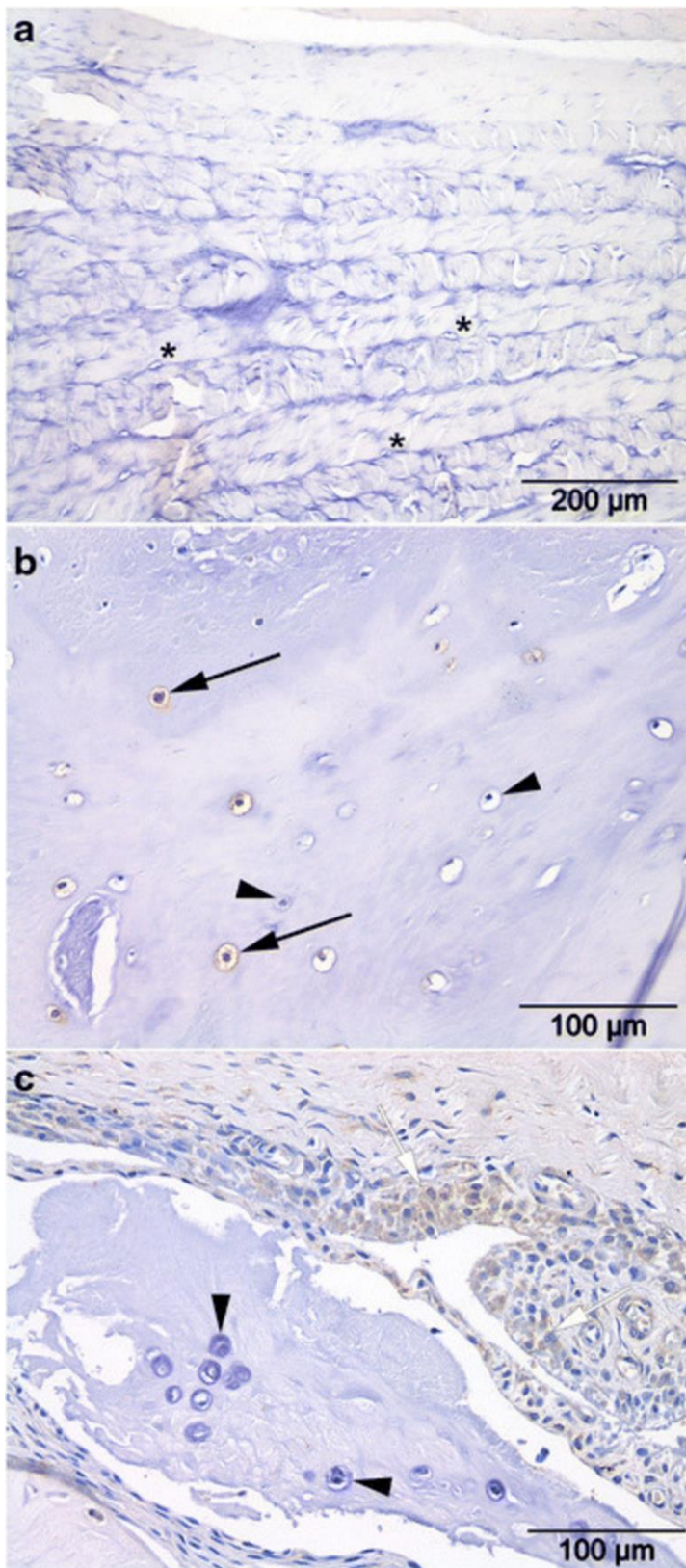
Kondrodystrofi innebär en störd endokondral benbildning, där benbildningen upphör tidigare än normalt. Konsekvensen blir oproportionellt korta ben (Hansen, 1952). Till kondrodystrofa raser räknas bl.a. tax, fransk bulldogg, beagle och pekingese.

Degeneration av IVD karakteriseras av broskmetaplas (se Figur 3b. respektive 3c.), som uppstår snabbt hos unga hundar och i flera IVD (Hansen, 1952). Hansen (1952) visade genom

makroskopisk och histologisk undersökning att redan hos 1 år gamla hundar hade den mukösa strukturen i NP ersatts med broskvävnad. Redan vid 3-4 månader kunde broskmetaplasi ses i IVD, vilket gav sammansmältning mellan AF och NP (Hansen, 1952). Broskmetaplasi har observerats även i andra studier där notochordala celler ersattes av kondrocyter, redan hos 3 år gamla hundar (Johnson *et al.*, 2010). Processen verkar ha sitt ursprung i TZ och förändringar ses i NP före AF (Hansen, 1952). Den begynnande processen av broskmetaplasin visade på en minskning av glukosaminoglykaner (GAGs) och proteoglykaner, och på en ökning av kondrocyter och kollagen, där ECM övergick till fibröst brosk (Bergknut *et al.*, 2013a; Kranenburg *et al.*, 2013; Ghosh *et al.*, 1975).

Territoriellt ECM av fibröst brosk är uppbyggt av kondrocyter, proteoglykaner, kollagen II, -IX och -XI. Interterritoriellt ECM karakteriseras däremot av kollagen I. I en studie (Ghosh *et al.*, 1976b) gjord på IVD från 9 månader gamla kondrodystrofa raser (tax och beagle) och icke kondrodystrofa raser (greyhound), visades att kollagenhalten i NP var betydligt högre hos de kondrodystrofa raserna och vid 11 månader var torrsubstansen i NP 25 % hos beagle (Ghosh *et al.*, 1976a). Vidare uppmättes GAG-nivåer till 5,45 % torrsubstans i NP thorakalt hos 9 månader gamla taxar (Ghosh *et al.*, 1976b). De notochordala cellerna i NP ersattes allt mer av kondrocytlika celler (Hansen, 1952). Det är fortfarande omdiskuterat varifrån kondrocyterna har sitt ursprung: från celler i NP eller från broskändplattorna. Hansen (1952) spekulerade kring att kondrocyter härstammade från celler i NP. Dock visade en studie utförd på råttor (Kim *et al.*, 2009) att kondrocyter från broskändplattorna stimulerades av notochordala celler att migrera in i NP. Processen är fysiologisk hos människa och en total ersättning har skett vid 20 års ålder (Peacock, 1952).

Vidare sågs broskmetaplasin ge en försämrad vattenhållande förmåga i IVD, och den stötdämpande och stabiliserande funktionen reducerades som en konsekvens av dehydrering och minskad höjd av IVD. Följaktligen antog den transparenta och gelatinösa NP en mer grå/vit till gul färg. Allt eftersom processen fortgick förlorade lamellerna sin struktur i AF (se *Figur 3b.*) (Hansen, 1952).



Figur 3. Histologiskt snitt av dorsala annulus fibrosus (AF) från en hund. (a) AF med välorganiserade kollagenlameller med fibroblaster (asterisk). (b) AF med en avsaknad organisation av lamellernas struktur och en ökad mängd kondrocyter (pilar och pilspetsar). (c) AF med kondrocyter (pilspetsar) och makrofager (vita pilar) i lig. longitudinale dorsale. Fig. 4 av Willems et al. (2016) (CC BY 4.0)

Förkalkning av IVD – en del av diskdegeneration och en bidragande orsak till diskbråck?

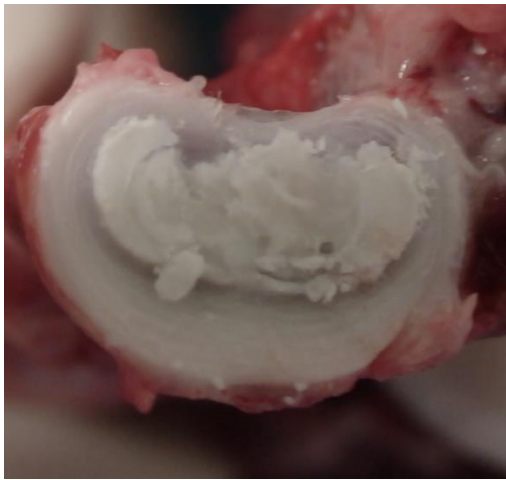
Etiologin för diskdegeneration och förkalkning av IVD är sannolikt multifaktoriell. Förkalkning av IVD (se *Figur 4.*) sågs frekvent hos kondrodystrofa raser, uppstod tidigt i den degenerativa processen, och i högst frekvens thorakalt (Jensen, 2001; Jensen & Christensen, 2000; Hansen, 1952). Diskförkalkningen uppstod centralt i IVD, antogs vara dystrofisk och bestå av kalciumfosfat och kalciumkarbonat (Hansen, 1952).

Studier har visat att förkalkning av IVD kan vara ärftligt (Lappalainen *et al.*, 2015; Jensen & Christensen, 2000). Lappalainen *et al.* (2015) fann att antalet förkalkade IVD är ärftligt, där ärftlighetsfaktorn beräknades till 53,6 %. Ett så högt ärftligt värde medför att screening av hundar för förkalkning av IVD är en säker metod för att uppskatta en genetisk trend. Att avla på taxar med få eller inga förkalkade IVD skulle på så sätt minska andelen taxar med förkalkning av IVD och antalet förkalkade IVD per tax (Lappalainen *et al.*, 2015). Studien byggde på att endast 10 % av antalet taxar som var registrerade i två databaser, hade screeningresultat för antalet förkalkade IVD. En annan studie (Mogensen *et al.*, 2011) visade att kromosom 12 ligger bakom variationer i diskförkalkningar.

En longitudinell studie (Jensen *et al.*, 2008) visade ett starkt samband mellan antalet förkalkade IVD hos 2 år gamla taxar och risken för uppkomst av diskbråck. Ett samband observerades också mellan diskbråck som orsak till avlivning, och antalet förkalkade IVD över 4. Dessutom visades att antalet förkalkade IVD var färre hos taxar som var 8 år eller äldre, än hos taxar i 2 års ålder. Resultatet antydde att utvecklingen av flera förkalkade IVD efter 2 år är sällsynt, och att förkalkningar kan resorberas (Jensen *et al.*, 2008; Jensen, 2001). Diagnos för diskbråck och grad av symtom utgjordes av data från frågeformulär till djurägare under 2 till 8 år av hundarnas liv, men specifika kriterier för diagnos var inte definierade (Jensen *et al.*, 2008).

En studie (Stigen, 1996) iakttog att antalet förkalkade IVD var högre hos hundar som var 5 år gamla än hos hundar som var 1 år gamla. Studiens resultat stödjer att förkalkning av IVD har ett samband med diskbråck. Diagnosen diskbråck fastställdes dock genom enbart neurologisk undersökning.

Rohdin *et al.* (2010) såg färre förkalkade IVD hos 8 år gamla hundar än hos de i yngre ålder och författarna kunde inte påvisa något samband mellan diskbråck och förkalkning av IVD. Upplägget var en tvärsnittsstudie och var baserad på om respektive hund hade förkalkning av IVD och samtidigt diskbråck. Genom klinisk undersökning observerades om taxarna hade diskbråck, diskförkalkning och kompression av ryggmärgen. Graden av smärta/symtom fastställdes också och en kirurgisk operation konfirmerade diagnos av diskbråck.



Figur 4. Visar förkalkning av en intervertebral disk (IVD) från en kondrodystrof ras (beagle). Den transparenta och gelatinösa nucleus pulposus (NP) har antagit en vit tjock struktur. Foto: Niklas Bergknut.

Kroppsproportion – en betydande faktor till degeneration av IVD?

Huruvida kroppsproportionerna hos kondrodystrofa raser spelar roll för risken för diskdegeneration är omdiskuterat. Hansen (1952) beskrev att nyfödda kondrodystrofa rasers IVD bestod av odifferentierade celler och han spekulerade i att degenerationen, som uppstår tidigt, kunde vara kongenital. Hansen (1952) kunde inte se en koppling mellan den oproportionellt långa ryggraden och korta ben hos taxar, och en ökad risk för diskdegeneration, vid jämförelse med bl.a. fransk bulldogg som har en mer kvadratisk uppbyggnad. Det sågs heller inte någon skillnad mellan olika taxraser (Hansen, 1952).

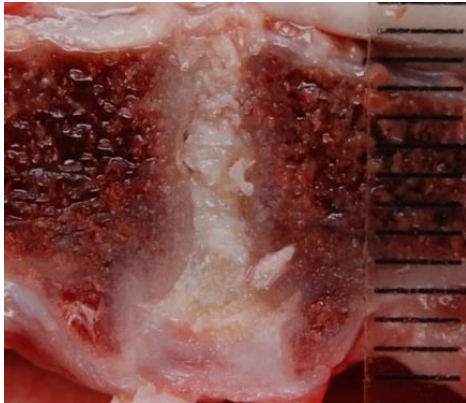
En nyare studie av taxar (Levine *et al.*, 2006) visade däremot att olika kroppsproportioner är associerade med diskbräck thorakolumbalt; ett kortare avstånd från T1 till S1 och *tuber calcaneus* till patellaseenan, gav upphov till större risk för diskbräck. En annan studie påvisade en korrelation mellan degeneration av IVD och proportionen av ryggradens längd i förhållande till benens längd; längre ryggrad och kortare ben tenderade till mindre antal IVD med förkalkning, men resultatet var inte signifikant (Jensen & Ersboll, 2000).

Patogenesen för degeneration av IVD hos icke kondrodystrofa raser

Hansen (1952) karakteriserade diskdegeneration hos icke kondrodystrofa raser som en fibrös metaplasi med förekomst av kollagen I (se Figur 5. respektive 2B.) (Johnson *et al.*, 2010; Hansen, 1952). Degeneration uppstod i vilken IVD som helst, men oftast i ett fåtal och förkalkning observerades sällan. Degeneration av AF uppkom ofta samtidigt som av NP, men förändringar i AF kunde ses först (Hansen, 1952). Cellerna i IVD antog ett mer fibrocytiskt utseende och ersatte de notochordala cellerna. Notochordala celler påvisades i NP i 4 av 23 icke kondrodystrofa hundar med diskbräck (Kranenburg *et al.*, 2013; Hansen, 1952).

GAG-nivåer har uppmätts till 9,74 % torrsustans i NP thorakalt hos 9 månader gamla greyhounds (Ghosh *et al.*, 1976b), vilket var högre nivåer än för den kondrodystrofa gruppen (5,45 %). Höga GAG-nivåer kvarstod under en stor del av hundarnas liv (greyhound) i förhållande till kondrodystrofa raser (Ghosh *et al.*, 1977), och kollagennivåerna var låga, kring

5 %, hos 10 år gamla hundar (Ghosh *et al.*, 1976a). Vidare påpekade Hansen (1952) att NP hos 1-7 år gamla hundar fortfarande uppvisade mukös struktur, där enbart ett fåtal IVD blivit dehydrerade och förlorat sitt transparenta utseende makroskopiskt. Histologiskt observerades en ökad mängd kollagen, diffust utspritt i hela NP, medan IVD från andra hundar visade indelning av NP i lobuli. Förändringarna progredierade efter 7 års ålder, då sannolikheten att påvisa en fibrös NP var 50 % (Hansen, 1952). Hansen (1952) beskrev det som ett tecken på en degenerativ åldersförändring. Notochordala celler kvarstod länge och minskade i antal först långt in i hundens liv. Allt eftersom degeneration av IVD fortlöpte, försvagades AF och lamellernas sammanhållning brast (Hansen, 1952).



Figur 5. Visar degeneration av en intervertebral disk (IVD) T12-T13 från en icke kondrodystrof ras. En fibrös metaplasia av nucleus pulposus (NP) kan observeras. Foto: Niklas Bergknut.

Den karakteristiska histologiska bilden vid diskdegeneration hos kondrodystrofa och icke kondrodystrofa raser verkar inte vara så självklar längre. En nyare studie (Bergknut *et al.*, 2013a) påvisade att degeneration av IVD hos icke kondrodystrofa raser föreföll mer lik kondrodystrofa raser, än vad studier tidigare visat. Studien visade att NP hos icke kondrodystrofa raser inte innehöll fibrocytlika celler och att broskmetaplasier förekom. Studien var dock gjord på endast 5 kondrodystrofa och 10 icke kondrodystrofa hundar. I en annan studie (Kranenburg *et al.*, 2013) undersöktes IVD från 37 kondrodystrofa respektive 37 icke kondrodystrofa raser. Inga fibrocyter påvisades i något av proven och författarna drog slutsatsen att det snarare var kondrocyter som ersatte notochordala celler i NP även hos icke kondrodystrofa hundar.

Degeneration av IVD hos tysk schäferhund

Flera studier har undersökt sambandet mellan degeneration av IVD och asymmetri av vänster och höger sidas facettleder (*articulationes processus articularium*) hos den tyska schäferhunden. Den höga prevalensen av asymmetri i facettleder hos schäfer (Rossi *et al.*, 2004; Seiler *et al.*, 2002) visades ha ett samband med degeneration av IVD lumbosakralt (Rossi *et al.*, 2004). Högre prevalens av diskbräck observerades också lumbosakralt hos schäfer än hos övriga raser (Rossi *et al.*, 2004). Schäferns annorlunda vinkelorientering av facettledarna kring L7-S1 visades dessutom ge upphov till en större axiell rotation. Detta i kombination med att den lumbosakrala leden utsattes för högre krafter hos stora hundraser (Benninger *et al.*, 2006), kan vara en bidragande orsak till diskdegeneration (Rossi *et al.*, 2004; Seiler *et al.*, 2002; Breit & Kunzel, 2001). Lumbosacral transitional vertebra (LTV - onormalt uppbyggd kota i

övergången till *sacrum*) visades vara vanligt hos schäfer och kopplades till *cauda equina*-syndrom (Fluckiger *et al.*, 2006). Författaren menade att LTV reducerade rörelseomfånget i L7-S1 vilket orsakade stress och ökat rörelseomfång mellan L6-L7, vilket påskyndade degenerationen av IVD vid L6-L7. Diskdegeneration kan leda till stenoser som direkt kan skada eller förhindra blodflödet till nervrötterna *cauda equina*, vilket orsakar *cauda equina*-syndrom/kompression (Meij & Bergknut, 2010). Dock var det endast 15 hundar som både hade *cauda equina*-syndrom och LTV (Fluckiger *et al.*, 2006). Slutligen har tysk schäferhund setts vara predisponerad för sakral osteokondros vilket visades skapa en degeneration av den sakrala broskändplattan. Vid sakral osteokondros utsattes IVD för högre krafter än tidigare och en försämrad blodförsörjning uppstod, (Lang *et al.*, 1992) vilket resulterade i diskdegeneration (Mathis *et al.*, 2009; Hanna, 2001; Lang *et al.*, 1992).

Patogenesen för diskbräck

Kondrodystrofa raser

Degeneration av IVD har hos kondrodystrofa raser setts orsaka en total prolaps av NP, där NP forcerade igenom AF ut i *canalis vertebralis*. Prolapsen uppstod ofta dorsalt eftersom AF är 3 gånger tunnare dorsalt än ventralt (Kranenburg *et al.*, 2013; Johnson *et al.*, 2010; Hansen, 1952). Den degenererade NP forcerade lateralt till medialt om *lig. longitudinale dorsale* där rupturerat *lig. longitudinale dorsale* observerades (Vaughan, 1958). Den här typen av diskbräck fick namnet Hansen typ I och sågs ha ett akut, subakut eller kroniskt förlopp. Det akuta och subakuta förloppet gav blödningar och inflammationen var mer uttalad vid det subakuta förloppet. Det kroniska förloppet kunde leda till fibrös sammanväxning av dura mater och IVD. Diskbräck av Hansen typ I uppstod främst bland unga individer (Vaughan, 1958; Hansen, 1952) och främst thorakolumbalt (Kranenburg *et al.*, 2013; Rohdin *et al.*, 2010). Kondrodystrofa raser utvecklade diskbräck av Hansen typ I i 16,6 gånger större utsträckning än icke kondrodystrofa raser (Kranenburg *et al.*, 2013).

Studier har visat att den morfologiska uppbyggnaden av IVD skiljer sig mellan kondrodystrofa och icke kondrodystrofa raser. I jämförelse med icke kondrodystrofa hundar, var AF ventralt bredare och dorsalt tunnare, med mindre avstånd mellan de kollagena fibrerna hos kondrodystrofa individer. Vidare visades att NP tog upp en mindre proportion yta av IVD samt var dorsalt förskjuten hos kondrodystrofa hundar. Därmed spekulerade författarna i att NP inte lika lätt kunde motstå krafter hos de kondrodystrofa raserna, vilket gav diskbräck av Hansen typ I (Johnson *et al.*, 2010). Skillnaderna var signifikanta men studien var gjord på endast 6 kondrodystrofa respektive 6 icke kondrodystrofa hundar.

Icke kondrodystrofa raser

Hos icke kondrodystrofa raser uppstod i regel en partiell prolaps av NP, med intakt AF. Den här typen av partiella diskbräck fick namnet Hansen typ II. NP observerades bukta in i *canalis vertebralis*, lateralt till medialt om *lig. longitudinale dorsale*, med ett intakt *lig. longitudinale dorsale* (Vaughan, 1958; Hansen, 1952). Anledningen till att partiell prolaps främst uppstod dorsalt var eftersom AF dorsalt är 2 gånger tunnare än ventralt (Johnson *et al.*, 2010). Blödning och sammanväxt med dura mater observerades sällan vid diskbräck av Hansen typ II (Vaughan,

1958). Diskbråck av Hansen typ II har observerats hos alla raser men hos flera icke kondrodystrofa raser och oftast lumbosakralt (Kranenburg *et al.*, 2013; Hansen, 1952). I en retrospektiv studie (Cudia & Duval, 1997) undersöktes dock data från 48 icke kondrodystrofa hundar över 15 kg som hade genomgått operation för thorakolumbalt diskbråck, och övervägande delen (92 %) av hundarna uppvisade diskbråck av Hansen typ I. I en annan studie av 99 icke kondrodystrofa raser över 20 kg visade 64 % av hundarna diskbråck av Hansen typ I (Macias *et al.*, 2002). Tidigare nämndes att schäfer har setts vara mer predisponerad för diskdegeneration än många andra storvuxna raser. Schäfer var den högst representerade hunden för båda typerna av diskbråck (Macias *et al.*, 2002).

Komplikationer till diskbråck

Som en konsekvens av diskbråck av både Hansen typ I och II, har demyelinisering av axon, glios och degeneration av nervceller observerats. Den ventrala artären som försörjer ryggmärgen kan också bli skadad, vilket resulterar i att transport av näringsämnen till neuronerna förhindras. Symtom med påverkan på rörelseapparaten och nervsystemet kan variera beroende var i ryggraden diskbråcket har uppstått och beroende på i vilken riktning prolapsen har skett; allt från ryggsmärta, inkoordination och ataxi till fullständig paralys kan uppstå. Generellt observerades symptomen vara mildare för icke kondrodystrofa raser, vilket kan förklaras med att de främst fick diskbråck av Hansen typ II (Kranenburg *et al.*, 2013; Vaughan, 1958; Hansen, 1952). Slutligen har fibrocartilagenous embolism noterats, då broskbitar från en degenererad IVD gett upphov till emboli i blodkärl som försörjer ryggmärgen, vilket orsakat en ischemisk myelopati. Denna komplikation drabbar framförallt storvuxna hundraser (De Risio & Platt, 2010).

DISKUSSION

Länge har en accepterad skillnad varit etablerad avseende patogenesen för degeneration av den intervertebrala disken (IVD) hos kondrodystrofa och hos icke kondrodystrofa raser. Hos kondrodystrofa raser har diskdegeneration rapporterats i en tidig ålder och främst thorakolumbalt (Kranenburg *et al.*, 2013; Rohdin *et al.*, 2010; Jensen, 2001; Jensen & Christensen, 2000; Hansen, 1952). Diskdegeneration hos icke kondrodystrofa raser har främst påvisats sent i hundars liv, har ansetts vara ett tecken på åldersförändring och främst uppstått lumbosakralt (Kranenburg *et al.*, 2013; Hansen, 1952). Flera studier har beskrivit den histologiska bilden hos kondrodystrofa raser (Bergknut *et al.*, 2013a; Kranenburg *et al.*, 2013; Johnson *et al.*, 2010; Ghosh *et al.*, 1975; Hansen, 1952), där en broskmetaplasi av IVD observerats. Hos icke kondrodystrofa raser har en fibrös metaplasi av IVD beskrivits (Johnson *et al.*, 2010; Hansen, 1952). Utöver detta har proteoglykannivåerna i IVD setts sjunka fortare och kollagenhalterna bedömts öka mer hos kondrodystrofa raser (Ghosh *et al.*, 1977; Ghosh *et al.*, 1976b; Ghosh *et al.*, 1976a).

Diskbråck av Hansen typ I har observerats frekvent hos kondrodystrofa raser, med en total prolaps av NP (Kranenburg *et al.*, 2013; Hansen, 1952). Orsaken till total prolaps har förklarats med att kondrodystrofa raser har en ventralt bredare och dorsalt tunnare AF, där avståndet mellan de kollagena fibrerna är mindre. Vidare upptog NP en mindre proportion yta av IVD samt var dorsalt förskjuten hos kondrodystrofa hundar (Johnson *et al.*, 2010). Diskbråck av

Hansen typ II, med endast en partiell prolaps av AF, har främst beskrivits hos icke kondrodystrofa raser (Kranenburg *et al.*, 2013; Hansen, 1952).

Förkalkning av IVD har i flera studier setts frekvent thorakalt hos kondrodystrofa raser, framförallt tax (Jensen, 2001; Jensen & Christensen, 2000; Hansen, 1952). Förkalkningen sågs öka till 2 års ålder och avtog sedan vid 8 års ålder (Rohdin *et al.*, 2010; Jensen *et al.*, 2008). I en annan studie (Stigen, 1996) där antalet förkalkade IVD räknades hos taxar som var 1 år respektive 5 år gamla, kan det ha sett ut som att antalet förkalkade IVD inte resorberas efter 2 års ålder. Vid 1 års ålder hade antagligen inte antalet förkalkade IVD per tax uppnått ett maximalt antal och vid 5 års ålder hade inte antalet förkalkade IVD resorberats i lika hög utsträckning som vid 8 år. Resultatet kan därför ha blivit missvisande.

En del studier har pekat på att förkalkning av IVD har ett samband med uppkomst av diskbråck (Jensen *et al.*, 2008; Stigen, 1996), medan andra har hävdats att det inte finns något tydligt samband (Rohdin *et al.*, 2010). När studierna granskas är det viktigt att betrakta studiedesign och inklusionskriterier såsom ålder av deltagande individer, val av diagnostisk metod och hur den diagnostiska metoden har använts. Variationer mellan olika studier påverkar resultatet och därmed slutsatserna om det finns ett samband mellan antalet förkalkade IVD och uppkomst av diskbråck. I studien av Jensen *et al.* (2008) undersöktes hundarna longitudinellt, vid 2 års- och sedan vid 8 års ålder, där antalet förkalkade IVD räknades. Utifrån ett frågeformulär bestämdes sedan om hundarna hade uppvisat diskbråck. I detta fall finns en risk att djurägarna blivit ”hemmablinda” och inte lagt märke till eventuella symtom på diskbråck. Samtidigt finns det en risk att antalet diskbråcksfall blivit falskt positivt eftersom kriterierna för diagnosen diskbråck inte var klart definierade. Författarna var medvetna om de här bristerna i studien. Rohdin *et al.* (2010) undersökte hundarna på ett annorlunda sätt, genom tvärsnitt-design. Kriterierna för symtom och diagnos för diskbråck var tydliga i studien (Rohdin *et al.*, 2010). Studien var upplagd med en noggrann klinisk undersökning för observation om taxarna hade diskbråck, förkalkning av IVD, kompression av ryggmärgen, grad av smärta/symtom och slutligen en kirurgisk operation som konfirmerade diagnos av diskbråck.

Flertalet studier har varit eniga om att förkalkning av IVD är ärftligt (Lappalainen *et al.*, 2015; Jensen & Christensen, 2000), där kromosom 12 har identifierats som en möjlig bidragande faktor hos tax (Mogensen *et al.*, 2011). I studien av Lappalainen *et al.* (2015), byggde resultatet dock på att endast 10 % av antalet taxar som var registrerade i två databaser, hade screeningresultat för antalet förkalkade IVD. Detta bidrog till att resultatet inte representerade hela populationen taxar.

Det har spekulerats i att graden av kondrodystrofi spelar roll för utvecklingen av diskdegeneration. Inga studier, i min kännedom, har signifikant kunnat visa att korta ben och oproportionellt längre kropp hos tax, ökar risken för degeneration av IVD och diskbråck (Levine *et al.*, 2006; Jensen & Ersboll, 2000; Hansen, 1952). Tvärtom har det snarare observerats att korta ben och kort ryggrad möjligtvis ökar risken (Levine *et al.*, 2006). Graden av kondrodystrofi kan alltså spela roll.

Eftersom prevalensen för broskmetaplasi av IVD har kopplats till kondrodystrofa raser (Bergknut *et al.*, 2013a; Johnson *et al.*, 2010; Hansen, 1952), är det möjligt att broskmetaplasi

och kondrodystrofism samverkar genetiskt. Kanske är broskmetaplasia kopplat till en pleiotropisk effekt av gener som ligger bakom kondrodystrofi (Jensen *et al.*, 2008).

Orsaken till den tyska schäferhundens höga prevalens för diskdegeneration lumbosakralt tycks bero på många faktorer och en enskild orsak finns inte. Studier har visat att den anatomiska konformationen av schäferns lumbosakrala ryggkotor predisponerade för diskdegeneration och därmed *cauda equina*-syndrom (Benninger *et al.*, 2006; Rossi *et al.*, 2004; Seiler *et al.*, 2002). Studien av Seiler *et al.* (2002) var utförd på avlivade hundar, och därför kunde studien inte avgöra hur många av schäfrarna som var påverkade kliniskt av *cauda equina*-syndrom. Å andra sidan har hundar i studien av Rossi *et al.* (2004) visat kliniska symtom på *cauda equina*-syndrom till följd av stenosis. Samtidigt visade studier att schäfern var predisponerad för lumbosakral transitional vertebra (LTV), som gav upphov till begränsat rörelseomfång i L7-S1, vilket kan ha orsakat ökad stress i L6-L7 och ökad degeneration av IVD i detta område (Fluckiger *et al.*, 2006). Endast 15 hundar i studien hade både LTV och *cauda equina*-syndrom och därmed måste resultaten betraktas med försiktighet, vilket även Fluckiger *et al.* (2006) påpekade. Sakral osteokondros har också observerats hos en stor andel schäfrar, vilket har setts öka prevalensen för degeneration av IVD (Mathis *et al.*, 2009; Hanna, 2001; Lang *et al.*, 1992).

Studier på senare tid har visat att den morfologiska bilden hos kondrodystrofa och hos icke kondrodystrofa raser möjligtvis är mer lik varandra, än vad som tidigare ansetts. Inga fibrocyter iaktogs i NP hos icke kondrodystrofa raser utan istället observerades kondrocytlika celler med en broskmetaplasia (Bergknut *et al.*, 2013a; Kranenburg *et al.*, 2013), precis som hos kondrodystrofa raser. Det är dock viktigt att komma ihåg att Hansen (1952) beskrev den fibrösa förändringen hos icke kondrodystrofa raser som en åldersförändring, snarare än en patologisk degeneration. Jag anser att fibrös metaplasia uppstår hos alla hundar som en fysiologisk åldersförändring (Hansen, 1952) men att broskmetaplasia blir särskilt tydlig, utvecklas fortare och följer den fibrösa metaplasin hos kondrodystrofa raser. Vidare tror jag att broskmetaplasia även sker hos icke kondrodystrofa raser men att det inte är lika vanligt, är individuellt, genetiskt och varierar mellan raser.

Notochordala celler har setts försvinna med åldern som en fysiologisk process hos människa, kanske som ett tecken på åldrande. Förhållandevis tidigt i människans liv och tidigt i kondrodystrofa rasernas liv har de notochordala cellerna ersatts av kondrocyter (Kim *et al.*, 2009; Hansen, 1952; Peacock, 1952). Hos människa har kondrocyterna observerats migrera från broskkändplattorna (Kim *et al.*, 2009). Fler studier verkar dock krävas innan vi säkert kan säga varifrån kondrocyterna har sitt ursprung i hundens IVD, kanske finns där likheter mellan människa och hund.

Studier på senare tid har visat att prevalensen för diskbräck av Hansen typ I är hög även hos icke kondrodystrofa raser (Macias *et al.*, 2002; Cudia & Duval, 1997), vilket är tvärt emot tidigare resultat (Vaughan, 1958; Hansen, 1952). Att symtomen skulle vara mildare för icke kondrodystrofa raser är grundat på att hundarna främst får diskbräck av Hansen typ II (Kranenburg *et al.*, 2013; Vaughan, 1958; Hansen, 1952), vilket visat sig inte vara helt säkert längre (Macias *et al.*, 2002; Cudia & Duval, 1997).

Avslutningsvis, om en schäfer har LTV kommer antagligen degeneration uppstå i IVD mellan L6-L7 (Fluckiger *et al.*, 2006). Om schäfern inte har LTV uppstår degeneration troligtvis i IVD

mellan L7-S1 till följd av schäferns annorlunda anatomiska uppbyggnad av kotkropparna lumbosakralt (Benninger *et al.*, 2006; Rossi *et al.*, 2004; Seiler *et al.*, 2002). Osteokondros är utan tvekan också en bidragande orsak till diskdegeneration lumbosakralt (Mathis *et al.*, 2009; Hanna, 2001; Lang *et al.*, 1992).

Mer forskning krävs för att utreda de exakta mekanismerna bakom diskdegeneration och diskbråck hos hundar och om diskförkalkning ger ökad risk för utvecklingen av diskbråck. I nuläget pekar en del observationer på att broskmetaplasi även ses hos icke kondrodystrofa raser och inte enbart hos kondrodystrofa raser. Orsaken till diskdegeneration och diskbråck hos kondrodystrofa och icke kondrodystrofa raser, verkar vara ett samspel av genetiska faktorer, rasskillnader och miljöfaktorer samt fysisk aktivitet. Antagligen är broskmetaplasi vanligare hos kondrodystrofa raser, och fibrös metaplasi vanligare hos icke kondrodystrofa raser, vilket Hansen (1952) tidigt beskrev.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Benninger, M.I., Seiler, G.S., Robinson, L.E., Ferguson, S.J., Bonel, H.M., Busato, A.R. & Lang, J. (2006). Effects of anatomic conformation on three-dimensional motion of the caudal lumbar and lumbosacral portions of the vertebral column of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(1), ss. 43-50.
- Bergknut, N., Meij, B.P., Hagman, R., de Nies, K.S., Rutges, J.P., Smolders, L.A., Creemers, L.B., Lagerstedt, A.S., Hazewinkel, H.A.W. & Grinwis, G.C.M. (2013a). Intervertebral disc disease in dogs - Part 1: A new histological grading scheme for classification of intervertebral disc degeneration in dogs. *Veterinary Journal*, 195(2), ss. 156-163.
- Bergknut, N., Smolders, L.A., Grinwis, G.C.M., Hagman, R., Lagerstedt, A.-S., Hazewinkel, H.A.W., Tryfonidou, M.A. & Meij, B.P. (2013b). Intervertebral disc degeneration in the dog. Part 1: Anatomy and physiology of the intervertebral disc and characteristics of intervertebral disc degeneration. *Veterinary Journal*, 195(3), ss. 282-291.
- Breit, S. & Kunzel, W. (2001). Breed specific osteological features of the canine lumbosacral junction. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 183(2), ss. 151-157.
- Brisson, B.A. (2010). Intervertebral Disc Disease in Dogs. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 40(5), ss. 829-858.
- Cudia, S.P. & Duval, J.M. (1997). Thoracolumbar intervertebral disk disease in large, nonchondrodystrophic dogs: A retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 33(5), ss. 456-460.
- De Risio, L. & Platt, S.R. (2010). Fibrocartilaginous embolic myelopathy in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40(5), ss. 859-869.
- Fluckiger, M.A., Damur-Djuric, N., Hassig, M., Morgan, J.P. & Steffen, F. (2006). A lumbosacral transitional vertebra in the dog predisposes to cauda equina syndrome. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 47(1), ss. 39-44.
- Ghosh, P., Taylor, T.K.F. & Braund, K.G. (1977). VARIATION OF GLYCOSAMINOGLYCANS OF INTERVERTEBRAL-DISK WITH AGING .2. NON-CHONDRODYSTROPHOID BREED. *Gerontology*, 23(2), ss. 99-109.
- Ghosh, P., Taylor, T.K.F., Braund, K.G. & Larsen, L.H. (1976a). COLLAGENOUS AND NON-COLLAGENOUS PROTEIN OF CANINE INTERVERTEBRAL-DISK AND THEIR VARIATION WITH AGE, SPINAL LEVEL AND BREED. *Gerontology*, 22(3), ss. 124-134.
- Ghosh, P., Taylor, T.K.F., Braund, K.G. & Larsen, L.H. (1976b). A Comparative Chemical and Histochemical Study of the Chondrodystrophoid and Nonchondrodystrophoid Canine Intervertebral Disc. *Veterinary Pathology*, 13(6), ss. 414-427.
- Ghosh, P., Taylor, T.K.F. & Yarroll, J.M. (1975). Genetic factors in the maturation of the canine intervertebral disc. *Research in Veterinary Science*, 19(3), ss. 304-311.
- Hanna, F.Y. (2001). Lumbosacral osteochondrosis: radiological features and surgical management in 34 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 42(6), ss. 272-278.
- Hansen, H.J. (1952). A pathologic-anatomical study on disc degeneration in dog, with special reference to the so-called enchondrosis intervertebralis. *Acta orthopaedica Scandinavica. Supplementum*, 11, ss. 1-117.
- Jensen, V.F. (2001). Asymptomatic radiographic disappearance of calcified intervertebral disc material in the Dachshund. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 42(2), ss. 141-148.
- Jensen, V.F., Beck, S., Christensen, K.A. & Arnbjerg, J. (2008). Quantification of the association between intervertebral disk calcification and disk herniation in Dachshunds. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(7), ss. 1090-1095.
- Jensen, V.F. & Christensen, K.A. (2000). Inheritance of disc calcification in the dachshund. *Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine*, 47(6), ss. 331-340.
- Jensen, V.F. & Ersboll, A.K. (2000). Mechanical factors affecting the occurrence of intervertebral disc calcification in the dachshund - a population study. *Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine*, 47(5), ss. 283-296.

- Johnson, J.A., da Costa, R.C. & Allen, M.J. (2010). Micromorphometry and Cellular Characteristics of the Canine Cervical Intervertebral Discs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), ss. 1343-1349.
- Kim, K.-W., Ha, K.-Y., Lee, J.-S., Nam, S.-W., Woo, Y.-K., Lim, T.-H. & An, H.S. (2009). Notochordal cells stimulate migration of cartilage end plate chondrocytes of the intervertebral disc in in vitro cell migration assays. *Spine Journal*, 9(4), ss. 323-329.
- Kranenburg, H.-J.C., Grinwis, G.C.M., Bergknut, N., Gahrman, N., Voorhout, G., Hazewinkel, H.A.W. & Meij, B.P. (2013). Intervertebral disc disease in dogs - Part 2: Comparison of clinical, magnetic resonance imaging, and histological findings in 74 surgically treated dogs. *Veterinary Journal*, 195(2), ss. 164-171.
- Lang, J., Hani, H. & Schawalder, P. (1992). A SACRAL LESION RESEMBLING OSTEOCHONDROSIS IN THE GERMAN-SHEPHERD DOG. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 33(2), ss. 69-76.
- Lappalainen, A.K., Maki, K. & Laitinen-Vapaavuori, O. (2015). Estimate of heritability and genetic trend of intervertebral disc calcification in Dachshunds in Finland. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57.
- Levine, J.M., Levine, G.J., Kerwin, S.C., Hettlich, B.E. & Fosgate, G.T. (2006). Association between various physical factors and acute thoracolumbar intervertebral disk extrusion or protrusion in Dachshunds. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(3), ss. 370-375.
- Macias, C., McKee, W.M., May, C. & Innes, J.F. (2002). Thoracolumbar disc disease in large dogs: a study of 99 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 43(10), ss. 439-446.
- Mathis, K.R., Havlicek, M., Beck, J.B., Eaton-Wells, R.D. & Park, F.M. (2009). Sacral osteochondrosis in two German Shepherd Dogs. *Australian Veterinary Journal*, 87(6), ss. 249-252.
- Meij, B.P. & Bergknut, N. (2010). Degenerative Lumbosacral Stenosis in Dogs. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice*, 40(5), ss. 983-1009.
- Mogensen, M.S., Karlskov-Mortensen, P., Proschowsky, H.F., Lingaas, F., Lappalainen, A., Lohi, H., Jensen, V.F. & Fredholm, M. (2011). Genome-Wide Association Study in Dachshund: Identification of a Major Locus Affecting Intervertebral Disc Calcification. *Journal of Heredity*, 102, ss. S81-S86.
- Peacock, A. (1952). OBSERVATIONS ON THE POSTNATAL STRUCTURE OF THE INTERVERTEBRAL DISC IN MAN. *Journal of Anatomy*, 86(2), ss. 162-179.
- Rohdin, C., Jeserevic, J., Viitmaa, R. & Cizinauskas, S. (2010). Prevalence of radiographic detectable intervertebral disc calcifications in Dachshunds surgically treated for disc extrusion. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52, s. 7.
- Rossi, F., Seiler, G., Busato, A., Wacker, C. & Lang, J. (2004). Magnetic resonance imaging of articular process joint geometry and intervertebral disk degeneration in the caudal lumbar spine (L5-S1) of dogs with clinical signs of cauda equina compression. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 45(5), ss. 381-387.
- Sakai, D. & Schol, J. (2017). Cell therapy for intervertebral disc repair: Clinical perspective. *Journal of Orthopaedic Translation*.
- Seiler, G.S., Hani, H., Busato, A.R. & Lang, J. (2002). Facet joint geometry and intervertebral disk degeneration in the L5-S1 region of the vertebral column in German Shepherd Dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 63(1), ss. 86-90.
- Stigen, O. (1996). Calcification of intervertebral discs in the dachshund: A radiographic study of 115 dogs at 1 and 5 years of age. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 37(3), ss. 229-237.
- Vaughan, L.C. (1958). Studies on intervertebral disc protrusion in the dog. III. Pathological features. *British Veterinary Journal*, 114, ss. 350-355.
- Willems, N., Tellegen, A.R., Bergknut, N., Creemers, L.B., Wolfswinkel, J., Freudigmann, C., Benz, K., Grinwis, G.C.M., Tryfonidou, M.A. & Meij, B.P. (2016). Inflammatory profiles in canine intervertebral disc degeneration. *Bmc Veterinary Research*, 12, s. 12.

Figurförteckning

Figur 1, 4 & 5.

Bergknut Niklas, fotografier.

Figur 2.

Sakai, D. & Schol, J. (2017) [Cell therapy for intervertebral disc repair](#): Clinical perspective. *Journal of Orthopaedic Translation*. Figure 1. Creative commons. [\(CC BY-NC-ND 4.0\)](#)
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214031X16302881>

Figur 3.

Willems, N., Tellegen, A.R., Bergknut, N., Creemers, L.B., Wolfswinkel, J., Freudigmann, C., Benz, K., Grinwis, G.C.M., Tryfonidou, M.A. & Meij, B.P. (2016). [Inflammatory profiles in canine intervertebral disc degeneration](#). *Bmc Veterinary Research*, 12, s. 12. Fig. 4. Creative commons [\(CC BY 4.0\)](#)
https://www.researchgate.net/publication/290522516_Inflammatory_profiles_in_canine_intervertebral_disc_degeneration